

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

F1

(11)Publication number : 09-301893

(43)Date of publication of application : 25.11.1997

(51)Int.Cl.

A61K 47/40

A61K 9/00

A61K 47/42

(21)Application number : 08-114564

(71)Applicant : KAGAKU GIJUTSU SHINKO JIGYODAN

(22)Date of filing : 09.05.1996

(72)Inventor : YUI NOBUHIKO

## 54) EXCITATION-RESPONSE TYPE SUPERMOLECULE ASSEMBLY

57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject supermolecule assembly having a polyrotaxane skeleton usable by the microtechnique, and drivable in response to minute environmental change or excitation, such as a micromachine or microsensor to be used in vivo, etc.

SOLUTION: This excitation-response type supermolecule assembly has such scheme that bulky terminal sites are respectively introduced onto both ends of a hydrophilic-hydrophobic straight-chain polymer penetrated through the cavity of cyclic compounds, and there is molecular structure as skeleton capable of manifesting molecular piston function or sensor function through controlling the hydrogen bond disposition between the cyclic compounds and reversible movement along the straight-chain polymer; the polyrotaxane skeleton, which consists of a block copolymer composed of many  $\beta$ -cyclodextrins, poly(propylene glycol) and poly(ethylene glycol), acquires microdriving force, being useful as one of a variety of micromachine elements; besides, the polyrotaxane can be metabolized and absorbed in vivo by the decomposition of its terminal groups in vivo, therefore, being useful as a medical micromachine and also useful as a microsensor owing to its sensitive excitation-response function.

## LEGAL STATUS

Date of request for examination] 18.10.2001

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the  
examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

Date of final disposal for application]

Patent number] 3538744

Date of registration] 02.04.2004

Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

IPPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.  
\*\*\*\*\* shows the word which can not be translated.  
In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

## Claim(s)]

Claim 1] the both ends of the hydrophilic-hydrophobic straight chain-like macromolecule which penetrated the cavity of a ring compound — \*\* — the stimulus response mold supermolecule aggregate characterized by making into a frame the molecular structure which discovers a molecule piston function thru/or a sensor function by reversible migration which met the straight chain-like macromolecule by having introduced at least the high end and controlling the hydrogen bond nature between ring compounds.

Claim 2] a ring compound — the inside of the body — a disease — specific or the stimulus response mold supermolecule aggregate according to claim 1 embellished by the stimulus responsibility functional group which answers the stimulus by which external induction was carried out.

Claim 3] The stimulus response mold supermolecule aggregate according to claim 1 whose ring compound is beta- or gamma-cyclodextrin.

Claim 4] The stimulus response mold supermolecule aggregate according to claim 1 whose number average molecular weight a straight chain-like giant molecule is the block copolymer of Pori (ethylene glycol) of 200-10000, and Pori (propylene glycol).

Claim 5] The stimulus response mold supermolecule aggregate according to claim 1 with which the part (biodegradation nature part) decomposed into a straight chain-like giant-molecule end in the living body, such as an oligopeptide chain or an oligosaccharide chain, is introduced.

Translation done.]

## \* NOTICES \*

IP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.  
\*\*\*\*\* shows the word which can not be translated.  
In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## Detailed Description of the Invention]

0001]

The technical field to which this invention belongs] This invention relates to the stimulus response mold supermolecule aggregate which has the poly rotaxane frame which answering minute environmental variations and stimuli, such as a micro machine, a sensor, etc. which are used in a body etc., and driving can use with the micro technique demanded.

0002]

Description of the Prior Art] There is a medical-application micro machine as one usage of the stimulus response mold supermolecule aggregate. Many of old micro machine designs only carried out micro processing of the structural material from the former, and it was premised on driving by the mechanical actuation for it. However, in fact, by the dynamics response of such a structural material, since resistance by friction etc. is strong, implementability is scarce, and in the case of the medical-application micro machine aiming at use further in the living body, adsorption of biogenic substances, such as a cell and protein, etc. occurs, and it is predicted as what cannot demonstrate a function. It was also impossible to also realize a medical-application micro machine with the conventional technique from this and to have designed the ingredient which makes it possible as a matter of fact. In consideration of such a background, a design of the medical-application micro machine material which has a completely new drive function was desired strongly.

0003] On the other hand, although research of supermolecular chemistry, such as the poly rotaxane (Polyrotaxane) which the macromolecule chain penetrated to many ring compounds, is done briskly in recent years, there are no functionalization and application using the structural singularity of this supermolecule, and the design of the functional supermolecule aggregate is expected. the recently and this invention person etc. -- multicomponent system macromolecules, such as the poly rotaxane and a mutual invasion polymer network, -- using -- composition of the polymeric materials which can be decomposed in the living body -- carrying out -- new physic macromolecule design -- a foundation -- research has been promoted. The ring compound which consists of alpha-cyclodextrin (alpha-CD) was made to support a drug as that example, the biodegradation nature physic giant-molecule aggregate which introduced the phenylalanine which is an amino group into the end of the pseudo-poly rotaxane which penetrated the cavity of this ring compound with the straight chain-like giant molecule through peptide linkage was compounded, this end group was understood by the enzyme, and the physic gradual release agent which emitted the drug to the inside of the body with alpha-CD was proposed.

0004]

Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention found out that the design of a completely new medical-application micro component was possible by using the reversible migration which met the linear-macromolecule chain of two or more ring compounds which can be set in a supermolecule (poly rotaxane) frame as micro driving force unlike the approach from the former which carries out micro processing of the existing ingredient, and controls a dynamics response, as a result of inquiring to acquisition of micro driving force in the living body in view of the trouble of the micro machine material from the former.

0005]

Means for Solving the Problem] the both ends of the hydrophilic-hydrophobic straight chain-like macromolecule with which the summary of this invention penetrated the cavity of a ring compound -- \*\* -- it the stimulus response mold supermolecule aggregate which makes a frame the molecular structure which discovers a molecule piston function thru/or a sensor function by reversible migration which met the straight chain-like macromolecule by having introduced at least the high end and controlling the hydrogen bond nature

between ring compounds.

[0006] With namely, the stimulus response mold supermolecule aggregate of this invention It is embellished with a high functional group. \*\* to which the hydrophilic-hydrophobic straight chain-like macromolecule has penetrated the cavernous section of a ring compound, and the both ends of a hydrophilic-hydrophobic straight chain-like macromolecule avoid the desorption of a ring compound -- It is the stimulus response mold supermolecule aggregate which it is combined by hydrogen bond nature or weak coupling, this association answers an external stimulus, and a ring compound moves reversibly along with a hydrophilic-hydrophobic straight chain-like macromolecule between ring compounds. In such the stimulus response mold supermolecule aggregate of this invention, the actuation which answered the external stimulus of supermolecule structure is used for micro driving force, or making it develop as a medical-application micro machine component or micro AKUCHIEETA is expected. Moreover, in order that this invention may react sensitively to an external stimulus, the use as various sensors is also expected.

[0007] Structure where the straight chain-like macromolecule had penetrated the cavernous section of a ring compound was already clarified by research (surface discourse meeting and colloid round-table conference 1994 year Vol.32No.2) of Dr. Harada of Osaka University, and it is pointed out that the following polymers can be penetrated.

(1) In the case of alpha-cyclodextrin, in the case of polyethylene-glycol (2) beta-cyclodextrin, they are a polyethylene glycol, a polypropylene glycol, and a polyisobutylene in the case of a polyethylene glycol, a polypropylene glycol, and polyisobutylene (3) gamma-cyclodextrin. Polymethyl vinyl ether [0008] The stimulus response mold supermolecule aggregate concerning this invention has the structure in which the block copolymer of Pori (ethylene glycol) and Pori (propylene glycol) penetrated the cavity of the ring compound of beta- or gamma-cyclodextrin. As for the number average molecular weight of the block copolymer of the hydrophilic-hydrophobic straight chain-like giant molecule used by this invention, it is desirable 200-10000, and that the presentation of the Pori (propylene glycol) block unit in 400-5000, and a copolymer uses desirably a block copolymer which is 30 - 60% desirably 10 to 90%. As a desirable example of such a block copolymer, it is the triblock copolymer (for example, Pluronic P-84 made from Asahi Electrification, P-144 grade) which consists of a Pori (propylene glycol) block-Pori (ethylene glycol) block. and -- this invention -- the both ends of a straight chain-like macromolecule -- \*\* -- at least the high end is introduced and it prevents that a ring compound \*\*\*\*s from a straight chain-like macromolecule by this. \*\* introduced at least into an end -- as a high radical, it is 2-naphthylamine -6, 8-disulfon acid mono-potassium salt, 2,4-dinitrophenyl radical, 3, and 6-nitro benzoyl etc. moreover, the end of the supermolecule ring compound of this invention -- the inside of the body -- a disease -- it is desirable specific or to be embellished by the stimulus responsibility functional group which answers the stimulus by which external induction was carried out. As a stimulus responsibility functional group, there is a spirobenzopyran radical of an optical functionality radical etc., for example. Furthermore, when one part (biodegradation nature part) which answers a disease and is decomposed into a straight chain-like macromolecule end in the living body is introduced, and it answered and decomposes into a disease in a body, and a ring compound is desorbed from a straight chain-like macromolecule, it is possible to also make it absorb and excrete in a body. In this case, as that biodegradation nature part, they are an oligopeptide chain or an oligosaccharide chain.

[0009] making into a frame the molecular structure which discovers a molecule piston function thru/or a sensor function by reversible migration which met the straight chain-like macromolecule in the stimulus response mold supermolecule aggregate concerning this invention The condition that beta-cyclodextrin (beta-CD) of a large number penetrated to the block copolymer of Pori (ethylene glycol) (PEG) which is a straight chain-like giant molecule, and Pori (propylene glycol) (PPG) gathered on the PPG chain by the intermolecular hydrogen bridge, when the hydrogen bond nature between beta-CD falls and beta-CD makes an extended state occur reversibly to the whole block-copolymer chain By the whole supermolecule aggregate's changing quickly with hydrophilic-hydrophobicity as a result, or making a straight chain-like macromolecule copolymer end group into biodegradation nature further, in a body, all beta-CD penetrated after use is emitted to an once term, and is absorbed and excreted by the inside of the body. Moreover, it is possible by introducing various kinds of stimulus responsibility radicals into beta-CD not only an intermolecular hydrogen bridge but to design the molecule piston function driven by the stimulus guided from the outside, such as a disease specific stimulus of temperature, pH, an enzyme, etc. or light, a supersonic wave, and a radiation.

[0010] That is, the hydrophilic-hydrophobic straight chain-like block copolymer has penetrated in beta-cyclodextrin (beta-CD) cavernous section of a large number which are ring compounds, and the piston function

On a molecular level can be realized by controlling the reversible migration which met the copolymer chain of beta-CD. Furthermore, if both ends are made into biodegradation nature, beta-CD penetrated when the poly rotaxane end group decomposes in the living body is emitted, and the metabolic turnover in a body, and since it can be made to absorb, the use as a medical-application micro machine will also become possible.

[0011]

[Working Example(s) and Comparative Example(s)]

Pluronic P-84 (Asahi Denka Kogyo make) which is the triblock copolymer which consists of an example 1 use raw material (PEG) block-(PPG) block-(PEG) block was used. The average molecular weight (Mn) of Pluronic P-84 is 4200, and it is reported, respectively that (Mn, the two PPG(s), PEG and PPG) is 975 and 2250. beta-cyclodextrin (beta-CDs) was purchased from the sigma chemistry of U.S. St. Louis. All the other chemicals were purchased from Wako Pure Chem, and they were used, without refining.

[0012] The succinic anhydride (1.79g, 17.9mmol) was made to react in 110 degrees C in toluene (15.0ml) for 24 hours, and the carboxyl group was introduced into the block copolymer of the synthetic above of the poly rotaxane (3.0g, 0.710mmol) to both ends. The block copolymer which uses dicyclohexylcarbodiimide (1.41g, 6.83mmol) as a condensing agent, condenses the obtained carboxylation block copolymer with N-hydroxysuccinic acid imide (made in a peptide lab) (0.78g, 6.78mmol), and has N-succinimid ester end was manufactured. Next, it added agitating slowly obtained N-succinimid ester end block-copolymer water solution (0.4w% water solution) at a room temperature in a beta-CD water solution (0.019w% water solution), and white precipitate of a clathrate compound was obtained 6 hours after. Next, centrifugal separation of this was carried out, it was rinsed, and it dried in the vacuum. generation of N-succinimid ester end block copolymer and a clathrate compound -- IR -- and -- It was checked by 1 H-NMR analysis.

[0013] Composition of the poly rotaxane was performed by introducing 2-naphthylamine-6.8 disulfon acid mono-potassium salt (product made from the Kanto chemistry) for the both ends of a clathrate compound as a bulky end group. When the process was shown briefly, the above-mentioned clathrate compound (1.0g) was made to suspend in 1 and 3-dimethyl-2-imidazo RIDINON (3.0ml), and it was left [ be / it / under / mixed liquor / which adjusted the excessive amount (1.6g 4.69mmol) of 2-naphthylamine -6 and 8-disulfon acid mono-potassium salt to PH7 underwater (2.0ml) / adding ] for 48 hours, agitating at a room temperature. Reaction mixture was put into underwater [ superfluous ] and rough precipitate of the poly rotaxane was obtained. In order to consider as an end product, warm water washed precipitate. The obtained poly rotaxane is IR. It measured by 1 H-NMR analysis. 10% of yield.

IR(KBR): 3383(OH)2928(CH) 1629cm<sup>-1</sup>(CONH). 1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : = [ 5.73 (M;O<sub>2</sub>H of -CD), ] 5.68 (m;O<sub>3</sub>H of -CD) 4.83 (d;C<sub>1</sub>H of -CD), 4.47 (t;O<sub>6</sub>H of -CD), 3.65-3.27 (m;C<sub>3</sub>H, C<sub>5</sub>H, C<sub>6</sub>H, C<sub>4</sub>H, C<sub>2</sub>H, of -CD, CH<sub>2</sub> of PEG and PPG), 1.40-1.10 (m;CH<sub>3</sub> of PPG), [0014] The thermal property of the poly rotaxane in the inside of the thermal property water suspension of the underwater poly rotaxane (0.2wt%) was performed using the spectrophotometer (V-550Jasco Co.) possessing a heat controller (EHC-441, Jasco Co.), and measured whenever [ light transmission ] in 500nm.

[0015] In a measurement result and consideration \*\*\*\*, 2-naphthylamine 6 and 8-disulfon acid mono-potassium salt were introduced into the both ends of a clathrate compound as a bulky end group, and the broadcloth PPG [ beta-CD, and / PEG and PPG ] peak was checked in the end product from 1 H-NMR analysis. In this result, beta-CDs and a block copolymer live together, and in a DMSO solution, that motion receives steric hindrance and is restricted. Thus, it has prevented that 2-naphthylamine 6 and 8-disulfon acid mono-potassium salt are substantially introduced into a clathrate compound, and beta-CDs is desorbed from a block copolymer. From the result of 1 H-NMR analysis, the number of beta-CDs penetrated to the block copolymer in the poly rotaxane is presumed to be about 20. This is in agreement with the number of stoichiometries of beta-CDs in a PPG chain (beta-CD is one to two propylene glycols). Thus, only beta-CDs gathers on the PPG segment of a block copolymer, and is considered to form a clathrate compound.

[0016] The thermal property of the poly rotaxane was measured using water suspension. Drawing 1 shows change of the light transmittance of the poly rotaxane by temperature. When temperature rises from 5 degrees C to 80 degrees C, permeability approaches to 100%. If temperature is furthermore again lowered to 5 degrees C, permeability will return to 0%. This \*\* - The insoluble poly rotaxane change is repeatedly reproduced also to temperature change as shown in drawing 1 . The responsibility over such temperature is looked at by only the poly rotaxane. In the case of the clathrate compound of beta-CDs and a block copolymer, although permeability will also rise if temperature rises as shown in drawing 2 , it does not reach to 100%. Although the solution of a block copolymer shows a cloudy point (data are not shown) in about 60-degree C point, the solution of 2-

naphthylamine -6 which does not contain beta-CDs, and a 8-disulfon acid mono-potassium salt installation block copolymer does not show change of the permeability by temperature. Thus, the imperfect increment in the permeability in drawing 2 is explained as follows.

[0017] That is, although beta-CDs is dissociated from a block copolymer in connection with a temperature rise and transmission is gathered, a temperature rise causes condensation of a block copolymer to coincidence by the hydrophobic interaction of a PPG segment, and transmission is reduced. This is a property which Pluronic has. Although only transmission will rise ( drawing 2 ) and a block copolymer will dissolve this thing again if temperature returns to 5 degrees C, it is shown that generation of the clathrate compound accompanying a temperature rise does not take place any longer. So, the result of drawing 1 shows the structural description of the poly rotaxane. Set and distributed condition of beta-CDs of having met the block copolymer are reversibly controlled by temperature to be typically shown in drawing 3.

[0018] Drawing 4 summarizes the temperature dependence of the permeability of the poly rotaxane suspension. The phenomenon which permeability will increase if temperature rises is conspicuous in the range of 20-50 degrees C. It is thought that the hydrogen bond of the 1st class and the 2nd class hydroxyl group between, adjoining beta-CDs is formed on the PPG segment in a block copolymer as driving force which gathers beta-CDs, and disappears in 50 degrees C or more. As contrast, as shown in drawing 5, the increment in permeability is gently observed in a clathrate compound. It is explained that the imperfect rise of this transmission is the combination of beta-CDs desorbed from the block copolymer and condensation of a block copolymer as already stated. Although permeability approaches to 100% gradually according to a temperature reduction in a clathrate compound (refer to drawing 5), it is admitted that temperature falls and the decline in the permeability in the poly rotaxane becomes 20 degrees C or less ( drawing 4 ). As a result of being this etc., it is shown to set and distributed condition of beta-CDs of having met the block copolymer with which the poly rotaxane was blocked by the bulky end group that the poly rotaxane is reversibility.

[0019] As shown in drawing 4, the hysteresis phenomenon in permeability change is observed by the poly rotaxane. It is shown that this result has the poly rotaxane in a condition metastable (about 20-40 degrees C) in this temperature field, and it is shown that a set and distributed condition of beta-CDs may be formed on a block copolymer. Thus, if other irritability radicals are introduced into beta-CDs of the poly rotaxane, it will be imagined easily that change of the stimulus responsibility in the state of aggregation of beta-CDs is attained in physiological temperature (37 degrees C). Development of a molecule piston is attained from this thing using the molecule piston using the poly rotaxane, i.e., the poly rotaxane which performs migration which met the block copolymer to the stimulus which has beta-CDs in it.

[0020]

[Effect of the Invention] As stated above, unlike micro-izing of the structural material from the former, by controlling reversible migration of beta-CD using the characteristic supermolecule structure, the poly rotaxane of much beta-CDs, and PPG and PEG which consists of a block copolymer, respectively can gain micro driving force (molecule piston function), and can apply it as various micro machine components. Furthermore, since it is metabolized and absorbed in a body by making an end group into biodegradation nature, positioning of a medical-application micro machine material is reformed completely, and it is expected that an innovative advance is brought to micro machine development in this field. Moreover, the use as a sensor is also expected based on the sensitive stimulus answer capability.

[Translation done.]



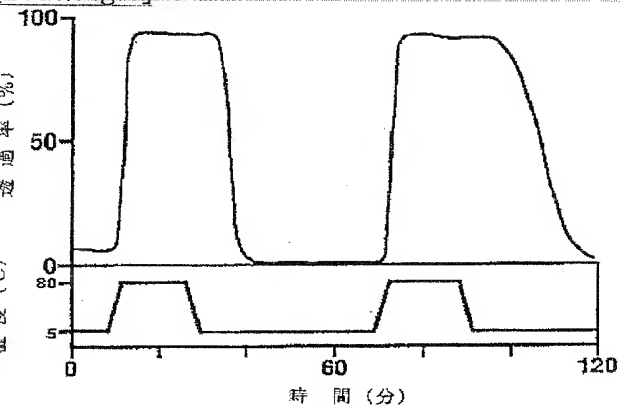
## \* NOTICES \*

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

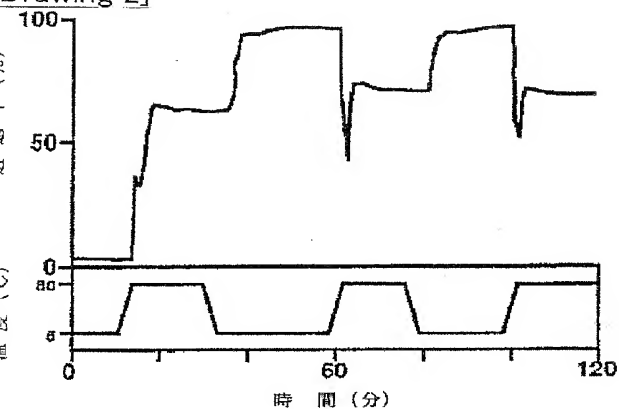
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DRAWINGS

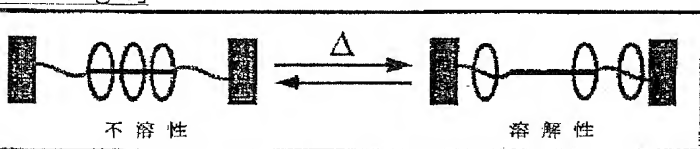
Drawing 1]



Drawing 2]



Drawing 3]

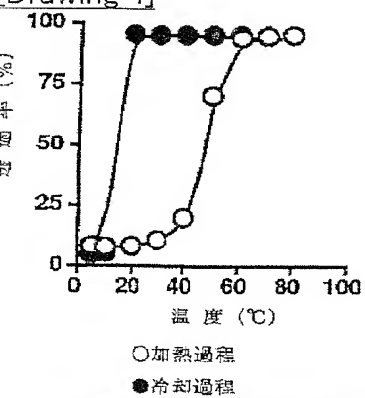


~~~~~ = トリブロック共重合体  
( ~~~ = PEG, — = PPG)

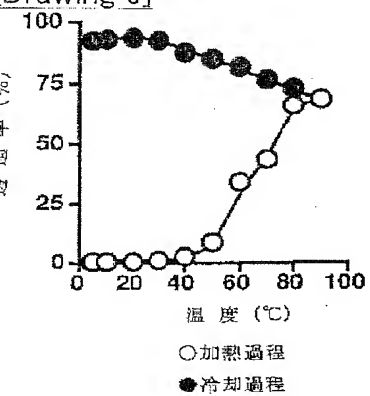
0 = β-シクロデキストリン

■ = 2-ナフチルアミン-6, 8-ジスルホン酸モノカリウム塩

[Drawing 4]



[Drawing 5]



Translation done.]



FI

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-301893

(43) 公開日 平成9年(1997)11月25日

| (51)Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I     | 技術表示箇所 |   |
|--------------------------|-------|--------|---------|--------|---|
| A 6 1 K                  | 47/40 |        | A 6 1 K | 47/40  | Z |
|                          | 9/00  |        |         | 9/00   | F |
|                          | 47/42 |        |         | 47/42  | Z |

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

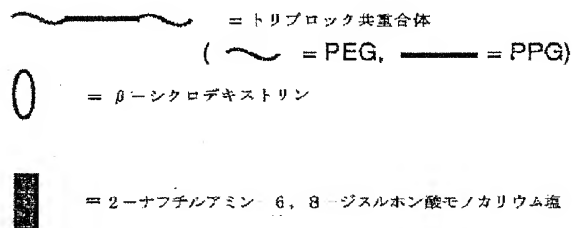
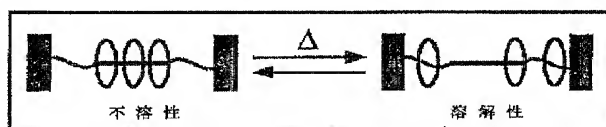
|           |                |          |                                           |
|-----------|----------------|----------|-------------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願平8-114564    | (71) 出願人 | 396020800<br>科学技術振興事業団<br>埼玉県川口市本町4丁目1番8号 |
| (22) 出願日  | 平成8年(1996)5月9日 | (72) 発明者 | 由井 伸彦<br>石川県能美郡辰口町旭台1-50 大学宿舎<br>A-11     |
|           |                | (74) 代理人 | 弁理士 田中 宏                                  |

(54) 【発明の名称】 刺激応答型超分子集合体

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、体内等で使用するマイクロマシンやセンサーなど微小な環境変化や刺激に応答して駆動することが要求されるマイクロ技術で使用可能なポリロタキサン骨格を有する刺激応答超分子集合体を提供することを目的とする。

【構成】 環状化合物の空洞を貫通した親水-疎水性直鎖状高分子の両末端に嵩高い末端部位が導入してあり、環状化合物間の水素結合性を制御することによって、その直鎖状高分子に沿った可逆的な移動によって分子ピストン機能ないしセンサー機能を発現する分子構造を骨格とすることを特徴とするところの刺激応答型超分子集合体である。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 環状化合物の空洞を貫通した親水-疎水性直鎖状高分子の両末端に嵩高い末端部位が導入してあり、環状化合物間の水素結合性を制御することによって、その直鎖状高分子に沿った可逆的な移動によって分子ピストン機能ないしセンサー機能を発現する分子構造を骨格とすることを特徴とする刺激応答型超分子集合体。

【請求項 2】 環状化合物が、体内で疾患特異的あるいは外部誘導された刺激に応答する刺激応答性官能基によって修飾された請求項 1 記載の刺激応答型超分子集合体。

【請求項 3】 環状化合物が、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求項 1 記載の刺激応答型超分子集合体。

【請求項 4】 直鎖状高分子が、数平均分子量が 200 ~ 10000 のポリ（エチレングリコール）とポリ（プロピレングリコール）とのブロック共重合体である請求項 1 記載の刺激応答型超分子集合体。

【請求項 5】 直鎖状高分子末端に、オリゴペプチド鎖あるいはオリゴ糖鎖など生体内で分解する部位（生体内分解性部位）が導入されている請求項 1 記載の刺激応答型超分子集合体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【本発明の属する技術分野】本発明は、体内等で使用するマイクロマシンやセンサーなど微小な環境変化や刺激に応答して駆動することが要求されるマイクロ技術で利用できるポリロタキサン骨格を有する刺激応答型超分子集合体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】刺激応答型超分子集合体の 1 つの利用方法として医療用マイクロマシンがある。これまでのマイクロマシン設計の多くは、単に従来の構造材料をマイクロ加工し、その機械的な動作によって駆動することを前提にしていた。しかし実際には、このような構造材料の力学応答では摩擦等による抵抗が大きいため実現性が乏しく、更に生体内での使用を目的とした医療用マイクロマシンの場合には、細胞や蛋白質など生体成分の吸着等が生起して、機能を発揮できないものと予測される。このことから、従来技術では医療用マイクロマシンを実現していくことも、またそれを可能にする材料を設計することも事実上不可能であった。こうした背景を考慮して、全く新しい駆動機能を有する医療用マイクロマシン素材の設計が強く望まれていた。

【0003】一方、多数の環状化合物に高分子鎖が貫通したポリロタキサン（Polyrotaxane）など超分子化学の研究が近年盛んに行われているが、この超分子の構造的な特異性を利用した機能化や応用例はなく、機能性超分子集合体の設計が期待されている。最近、本

発明者等はポリロタキサンや相互侵入高分子網目等の多成分系高分子を用いて、生体内で分解可能な高分子材料の合成を行い、新しい医薬高分子設計の基礎となる研究を推進してきた。その一例として、薬物を $\alpha$ -シクロデキストリン（ $\alpha$ -CD）よりなる環状化合物に担持させ、この環状化合物の空洞を直鎖状高分子で貫通した擬ポリロタキサンの末端にアミノ基であるフェニルアラニンを経ペプチド結合を介して導入した生体内分解性医薬高分子集合体を合成し、この末端基を酵素分解して、 $\alpha$ -CD と共に薬物を体内に放出した医薬徐放剤を提案した。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来のマイクロマシン素材の問題点に鑑み、生体内でのマイクロ駆動力の獲得に検討した結果、既存の材料をマイクロ加工して力学応答を制御する従来のアプローチとは異なり、超分子（ポリロタキサン）骨格における複数の環状化合物の線状高分子鎖に沿った可逆的な移動をマイクロ駆動力として利用することによって全く新しい医療用マイクロ素子の設計が可能であることを見出した。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、環状化合物の空洞を貫通した親水-疎水性直鎖状高分子の両末端に嵩高い末端部位が導入してあり、環状化合物間の水素結合性を制御することによって、その直鎖状高分子に沿った可逆的な移動によって分子ピストン機能ないしセンサー機能を発現する分子構造を骨格とするところの刺激応答型超分子集合体である。

【0006】即ち、本発明の刺激応答型超分子集合体とは、親水-疎水性直鎖状高分子が環状化合物の空洞部を貫通しており、親水-疎水性直鎖状高分子の両末端は環状化合物の脱離を回避するような嵩高い官能基で修飾され、環状化合物間には水素結合性もしくは弱い結合によって結合されており、該結合が外部刺激に応答して環状化合物が親水-疎水性直鎖状高分子に沿って可逆的に移動するような刺激応答型超分子集合体である。このような本発明の刺激応答型超分子集合体では、超分子構造の外部刺激に応答した動作をマイクロ駆動力に利用したり、医療用マイクロマシン素子あるいはマイクロアクチュエーターとして展開させることが期待される。また、本発明は外部刺激に対して敏感に反応するため各種センサーとしての利用も期待される。

【0007】直鎖状高分子が環状化合物の空洞部を貫通している構造は、既に大阪大学の原田博士の研究（表面談話会・コロイド懇談会 1994 年 Vol. 32 No. 2）により明らかにされたもので、以下のポリマーが貫通可能であることが指摘されている。

（1） $\alpha$ -シクロデキストリンの場合

ポリエチレングリコール

（2） $\beta$ -シクロデキストリンの場合

ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、

ポリイソブチレン

(3) γ-シクロデキストリンの場合

ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、  
ポリイソブチレン、 ポリメチルビニルエーテル

【0008】本発明にかかる刺激応答型超分子集合体は、β-あるいはγ-シクロデキストリンの環状化合物の空洞をポリ（エチレングリコール）とポリ（プロピレングリコール）とのブロック共重合体が貫通した構造を有する。本発明で用いる親水-疎水性直鎖状高分子のブロック共重合体の数平均分子量は200~10000、望ましくは400~5000、共重合体中のポリ（プロピレングリコール）ブロック単位の組成が10~90%、望ましくは30~60%であるようなブロック共重合体を使用することが好ましい。このようなブロック共重合体の好ましい例としては、ポリ（プロピレングリコール）ブロック-ポリ（エチレングリコール）ブロックよりなるトリブロック共重合体（例えば旭電化（株）製プルロニックP-84、P-144等）である。そして、本発明では直鎖状高分子の両末端に嵩高い末端部位が導入されており、これによって、環状化合物が直鎖状高分子より脱離することを防止する。末端部位に導入される嵩高い基としては、2-ナフチルアミン-6、8-ジスルホン酸モノカリウム塩、2、4-ジニトロフェニル基、3、6-ジニトロベンゾイル基等である。また、本発明の超分子環状化合物の末端が、体内で疾患特異的あるいは外部誘導された刺激に応答する刺激応答性官能基によって修飾されていることが好ましい。刺激応答性官能基としては、例えば光官能性基のスピロベンゾピラン基等がある。更に、直鎖状高分子末端に疾患に反応して生体内で分解する部位（生体内分解性部位）を導入し、体内で疾患に反応して分解した際に、環状化合物が直鎖状高分子から脱離することによって体内で吸収・排泄させることも可能である。この場合、その生体内分解性部位としてはオリゴペプチド鎖あるいはオリゴ糖鎖である。

【0009】本発明にかかる刺激応答型超分子集合体において、直鎖状高分子に沿った可逆的な移動によって分子ピストン機能ないしセンサー機能を発現する分子構造を骨格とすると、直鎖状高分子であるポリ（エチレングリコール）（PEG）とポリ（プロピレングリコール）（PPG）のブロック共重合体に貫通した多数のβ-シクロデキストリン（β-CD）が分子間水素結合によりPPG鎖上に集合した状態と、β-CD間の水素結合性が低下してβ-CDがブロック共重合体鎖全体に広がった状態とを可逆的に生起させることにより、結果的に超分子集合体全体が親水性-疎水性と迅速に変化したり、更には、直鎖状高分子共重合体末端基を生体内分解性にする事により、体内で利用後には貫通しているβ-CD全てが一度期に放出されて体内に吸収・排泄されるものである。また、β-CDに各種の刺激応答性基を

導入することにより、分子間水素結合だけでなく、温度、pH、酵素等の疾患特異的的刺激、あるいは光、超音波、放射線等の外部から誘導された刺激によって駆動する分子ピストン機能を設計することも可能である。

【0010】即ち、環状化合物である多数のβ-シクロデキストリン（β-CD）空洞部に直鎖状の親水-疎水性ブロック共重合体が貫通しており、β-CDの共重合体鎖に沿った可逆的な移動を制御することによって分子レベルでのピストン機能を実現することができる。更に、両末端を生体内分解性にすれば、ポリロタキサン末端基が生体内で分解することによって貫通しているβ-CDが放出され、体内での代謝・吸収させることができることから、医療用マイクロマシンとしての利用も可能となる。

【0011】

【実施例及び比較例】

実施例 1

使用原料

（PEG）ブロック-（PPG）ブロック-（PEG）ブロックよりなるトリブロック共重合体であるプルロニックP-84（旭電化工業製）を使用した。プルロニックP-84の平均分子量（Mn）は4200で、その2つのPEGとPPGの（Mn）は、それぞれ975と2250と報告されている。β-シクロデキストリン（β-CDs）は米国セントルイスのシグマ化学から購入した。それ以外の全ての薬品は和光純薬から購入し、精製することなく使用した。

【0012】ポリロタキサンの合成

上記のブロック共重合体（3.0g, 0.710mmol）に無水コハク酸（1.79g, 17.9mmol）をトルエン（15.0ml）中で、110℃において24時間反応させて両端にカルボキシル基を導入した。得られたカルボキシル化ブロック共重合体を、ジシクロヘキシルカルボジイミド（1.41g, 6.83mmol）を縮合剤として使用し、N-ヒドロキシコハク酸イミド（ペプチド研究所製、）（0.78g, 6.78mmol）とともに縮合してN-コハク酸イミドエステル末端をもつブロック共重合体を製造した。次に、得られたN-コハク酸イミドエステル末端ブロック共重合体水溶液（0.4w%水溶液）をβ-CD水溶液（0.019w%水溶液）中に室温でゆっくり攪拌しながら添加し6時間後に、包接化合物の白色沈殿を得た。次に、これを遠心分離し、水洗し真空中で乾燥した。N-コハク酸イミドエステル末端ブロック共重合体および包接化合物の生成はIRおよび<sup>1</sup>H-NMR分析にて確認された。

【0013】ポリロタキサンの合成は包接化合物の両末端を2-ナフチルアミン-6,8ジスルホン酸モノカリウム塩（関東化学製）を嵩高末端基として導入することで行なった。その製法を簡単に示すと、前述の包接化合物（1.0g）を1,3-ジメチル-2-イミダゾリデ

イノン (3.0 ml) 中に懸濁させ、2-ナフチルアミン-6、8-ジスルホン酸モノカリウム塩の過剰量

(1.6 g, 4.69 mmol) を水中 (2.0 ml) で pH 7 に調整したその混合液に加え、室温で攪拌しつつ 48 時間放置した。反応液を過剰の水の中に入れ、ポリロタキサンを粗沈殿を得た。最終産物とするため、沈殿を温水で洗浄した。得られたポリロタキサンは IR と  $^1\text{H}$ -NMR 分析で測定した。収率 10%。

IR (KBr): 3383 (OH), 2928 (CH), 1629  $\text{cm}^{-1}$  (CONH).

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.73 (m; 2H of -CD), 5.68 (m; 3H of -CD), 4.83 (d; 1H of -CD), 4.47 (t; 6H of -CD), 3.65 (s; 3.27 (m; 3H, 5H, 6H, 4H, 2H, of -CD, CH<sub>2</sub> of PEG and PPG), 1.40-1.10 (m; CH<sub>3</sub> of PPG),

【0014】水中でのポリロタキサンの熱的性質  
水懸濁液中 (0.2 wt%) でのポリロタキサンの熱的性質は熱コントローラ (EHC-441, Jasco Co.,) を具備した分光光度計 (V-550 Jasco Co.,) を用いて行い、500 nm において光透過度を測定した。

#### 【0015】測定結果と考察

本報において、包接化合物の両末端に嵩高末端基として 2-ナフチルアミン 6、8-ジスルホン酸モノカリウム塩を導入し、 $^1\text{H}$ -NMR 分析から  $\beta$ -CD、PEG 及び PPG のブロードなピークが最終産物中に確認された。この結果は  $\beta$ -CDs とブロック共重合体が共存し、その動きは DMSO 溶液において立体障害を受けて制限される。このように 2-ナフチルアミン 6、8-ジスルホン酸モノカリウム塩は包接化合物中に実質的に導入され、 $\beta$ -CDs がブロック共重合体から脱離することを防止している。 $^1\text{H}$ -NMR 分析の結果から、ポリロタキサン中のブロック共重合体に貫通された  $\beta$ -CDs の数は、およそ 20 と推定される。これは PPG 鎖中の  $\beta$ -CDs の化学量論数 (プロピレングリコール二つに対し  $\beta$ -CD が一つ) と一致している。このように  $\beta$ -CDs のみが、ブロック共重合体の PPG セグメント上に集合し、包接化合物を形成すると考えられる。

【0016】ポリロタキサンの熱的性質は、水懸濁液を用いて測定された。図 1 は温度によるポリロタキサンの光透過率の変化を示す。温度が 5℃ から 80℃ に上昇した時透過率は 100% に近づく。さらに温度を再び 5℃ に下げると透過率は 0% にもどる。この溶-不溶のポリロタキサン変化は図 1 に示すような温度変化に対しても繰り返し再現される。このような温度に対する応答性はポリロタキサンにのみ見られるものである。 $\beta$ -CDs とブロック共重合体の包接化合物の場合は、図 2 に示すように温度が上昇すると透過率も上昇するが、100% には到達しない。ブロック共重合体の溶液は約 60℃ の点において曇点 (データは示さず) を示すけれども、 $\beta$ -CDs を含まない 2-ナフチルアミン-6、8-ジス

ルホン酸モノカリウム塩導入ブロック共重合体の溶液は、温度による透過率の変化を示さない。このように、図 2 中の透過率の不完全な増加は次のように説明される。

【0017】即ち、 $\beta$ -CDs は温度上昇に伴ないブロック共重合体から解離し透過率を上げるが、同時に温度上昇は PPG セグメントの疎水の相互作用によりブロック共重合体の凝集を引き起こし、透過率を低下させる。これはブルロニックの持つ特性である。温度が 5℃ に戻ると、透過率のみが上昇し (図 2)、この事はブロック共重合体が再度溶解するが、温度上昇に伴う包接化合物の生成はもはや起こらない事を示している。それゆえ、図 1 の結果はポリロタキサンの構造的特徴を示しているのである。ブロック共重合体に沿った  $\beta$ -CDs の集合及び分散状態は図 3 に模式的に示されるように、温度によって可逆的に制御されるのである。

【0018】図 4 はポリロタキサン懸濁液の透過率の温度依存性をまとめたものである。温度が上昇すると透過率が増加する現象は、20~50℃ の範囲において目立っている。隣接する  $\beta$ -CDs 間の 1 級及び 2 級水酸基の水素結合は、ブロック共重合体中の PPG セグメント上に  $\beta$ -CDs を集合する駆動力として形成され、そして、50℃ 以上において消滅するものと考えられる。対照として、図 5 に示すように、透過率の増加は包接化合物中において緩やかに観測される。この透過率の不完全な上昇は、すでに述べたように、またブロック共重合体から脱離した  $\beta$ -CDs と、ブロック共重合体の凝集との組合せであると説明される。包接化合物においては温度降下にしたがって透過率は徐々に 100% に近づくけれども (図 5 参照)、ポリロタキサンにおける透過率の低下は、温度が下がり 20℃ 以下になると認められる

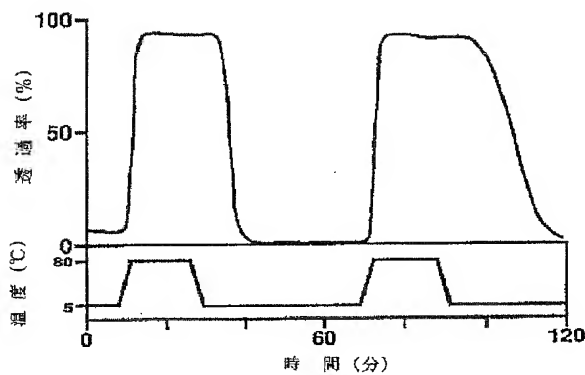
(図 4)。これ等の結果は、また、ポリロタキサンが嵩高な末端基で封鎖されたブロック共重合体に沿った  $\beta$ -CDs の集合及び分散状態に対し、ポリロタキサンが可逆性であることを示している。

【0019】図 4 に示されるように、透過率変化におけるヒステリシス現象がポリロタキサンに観測される。この結果は、ポリロタキサンがこの温度領域では (約 20~40℃) 準安定な状態にある事を示しており、 $\beta$ -CDs の集合及び分散状態がブロック共重合体上で形成され得る事を示している。このように、もし、他の刺激応答性基がポリロタキサンの  $\beta$ -CDs 中に導入されたならば、 $\beta$ -CDs の集合状態における刺激応答性の変化は、生理学的温度 (37℃) において達成されるという事は容易に想像される。この事からポリロタキサンを用いた分子ピストン、即ち、その中において  $\beta$ -CDs がある刺激に対してブロック共重合体に沿った移動を行なうポリロタキサンを用いて分子ピストンの開発が可能となる。

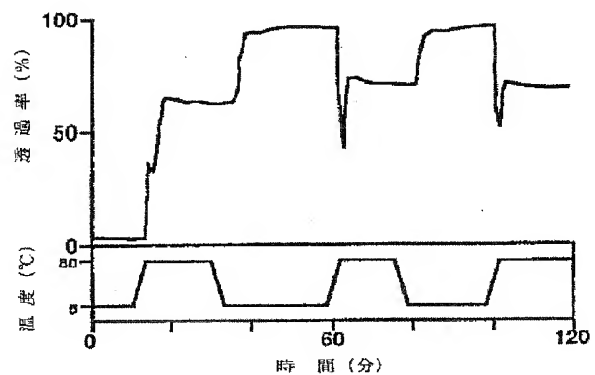
【0020】

【発明の効果】以上述べたように、数多くの $\beta$ -CDs、PPG及びPEGのそれぞれブロック共重合体からなるポリロタキサンは、従来からの構造材料のマイクロ化とは異なり、その特有な超分子構造を利用して $\beta$ -CDの可逆的な移動を制御することによってマイクロ駆動力（分子ピストン機能）を獲得することができ、各種マイクロマシン素子として応用可能である。更には、末端基を生体内分解性にすることによって体内で代謝・吸収されることから、医療用マイクロマシン素材の位置づけが刷新され、この分野でのマイクロマシン開発に革新的な進歩をもたらすものと期待される。また、その敏感な刺激応答機能をもとにセンサーとしての利用も期待され

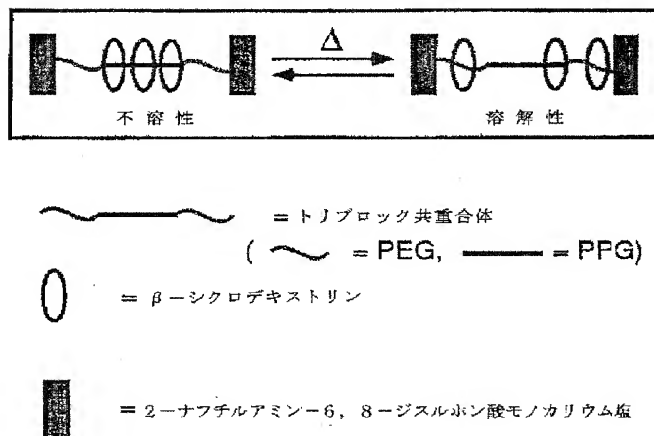
【図 1】



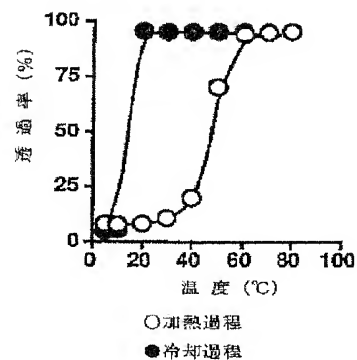
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図5】

